

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
par
AYACHE Marcel
né le 25 juin 1931, à Oujda (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 1959

LE PHOSPHATE DE DELTA HYDROCORTISONE
DANS LE TRAITEMENT
DE L'ALLERGIE DES VOIES AÉRIENNES

Travail du Service O.R.L. de la Pitié
Professeur agrégé : M. MADURO

Président : M. AUBRY, professeur

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

AYACHE Marcel

né le 25 juin 1931, à Oujda (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le 26 novembre 1959

LE PHOSPHATE DE DELTA HYDROCORTISONE
DANS LE TRAITEMENT
DE L'ALLERGIE DES VOIES AÉRIENNES

Travail du Service O.R.L. de la Pitié

Professeur agrégé : M. MADURO

Président : M. AUBRY, professeur



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADE-
NAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRÉ (R.),
DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAR-
VIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LAUBRY (C.), LÉVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.),
MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.),
MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.),
TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET,
Membre de l'Institut.
ASSESSEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)	
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)	
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)	
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)	
Bactériologie	FASQUELLE (R.)	
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)	
Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)	
Biologie médicale	FAUVERT (R.)	
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)	
Clinique carcinologique (Inst. G.-Roussy)	REDON (H.)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)	
Cliniques chirurgicales ...	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu	MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine ..	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et répara- trice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Brous- sais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laën- nec)	MATHEY (J.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)	
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades).	LAMY (M.)	
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants- Malades)	CATHALA (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Ber- nard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Sal- pêtrière)	ALAJOUANINE (T.)	

MM.

	{ Broussais	GENNES (L. de)
	{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	{ Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	{ Lariboisière	SOULIÉ (P.)
	{ Pitié	DREYFUS (G.)
	{ Saint-Antoine ..	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR-VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales ...	{ Baudelocque ...	LACOMME (M.)
	{ Port-Royal	N...
	{ Tarnier	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ...		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière) ..		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul) ..		LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine) ..		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre per- sonnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..		N...
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre per- sonnel)		DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimen- tale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale		N...
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESCREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C.) COUNAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.), pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	{ VOURCH (G.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.), pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	{ BOURLIERE (F.), m. conf.
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	{ DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	{ LEDOUX-LEBAR (G.)
Embryologie	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	{ CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (M ^{me} L.)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUÉNIOT (M.)
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	{ DAVID (M.)
Neurologie	{ LHERMITTE (F.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)

MM.

Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	{ FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.), agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
Pathologie médicale	{ CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-puériculture	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	{ LEVY (M ^{lle} J.), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)

MM.

Physiologie	{	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale		GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo phtisiologie		KREIS (B.)
Psychiatrie		PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile		DUCHÉ (D.)
Rhumatologie		DELBARRE (F.)
Stomatologie	{	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie		QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Clinique chirurgicale	{	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	{	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) MILLIEZ (P.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique		SÈZE (S. de)
Clinique obstétricale	{	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) MERGER (R.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	{	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture		LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique		BARUK (H.)
Clinique urologique		KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

MM.

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	M^{me} BEURLAND (H.) M^{lles} CHAINTREUIL (G.) HURÉ (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le docteur HAHN (A.)
Conservateurs	M^{lles} DUMAITRE (P.) GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	M^{me} CONTET (J.) M^{lles} LAURENT (H.) LE NOIR (G.) QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 novembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE, LE DOCTEUR AYACHE

Dont j'essaierai de suivre l'exemple de finesse clinique, et de dévouement.

A MA MERE

Qui n'a jamais cessé de nous soutenir de sa vivifiante affection.

A TOUTE MA FAMILLE

Qui m'a aidé tout au long de ces études.

A MONSIEUR AUBRY

Professeur de Clinique oto-rhino-laryngologique

Qui m'a fait l'honneur de bien
vouloir présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MADURO

Dont le précieux et constant enseignement m'a permis de faire mes premiers pas en oto-rhino-laryngologie. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR CHEVANCE

Assistant du Service oto-rhino-laryngologique de la Pitié

Dont les travaux et les nombreux conseils jamais ménagés, m'ont permis de rédiger ce travail.

A L'INSTITUT CHIBRET

Pour avoir mis gracieusement à notre disposition son Service de documentation bibliographique et les échantillons de phosphate de delta-hydrocortisone nécessaires à notre expérimentation.

PLAN DE THÈSE

PREMIÈRE PARTIE

ETUDE DU PHOSPHATE DE Δ HYDROCORTISONE AU LABORATOIRE	15
1. <i>Qu'est-ce que le phosphate de Δ hydrocortisone ?</i>	15
<i>Ses qualités de solubilité ;</i> <i>de diffusion.</i>	
2. <i>Expérimentation biologique</i>	17
A. — <i>Tolérance du produit</i>	17
a) <i>Respect de la fonction ciliaire ;</i>	
b) <i>Etude histologique des muqueuses soumises à l'action du produit.</i>	
B. — <i>Etude sur l'animal</i>	19
<i>Méthode des cobayes protégés.</i>	

DEUXIÈME PARTIE

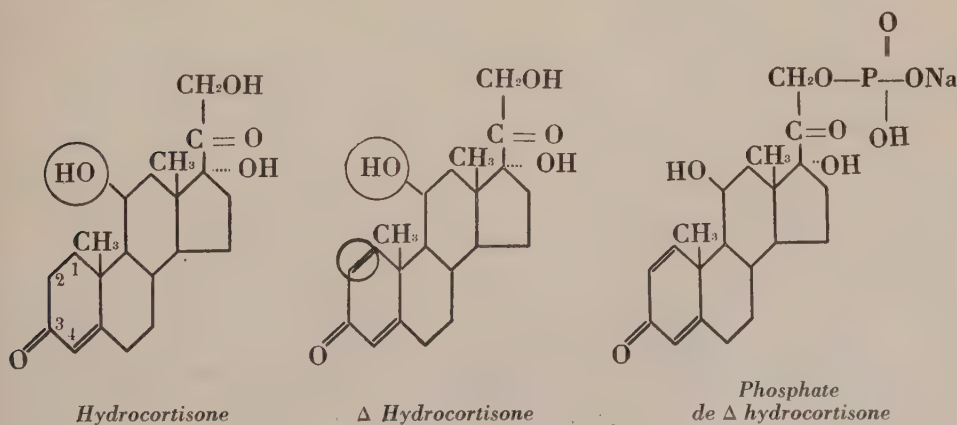
CLINIQUE	21
<i>Méthodes utilisées</i>	21
— <i>Pulvérisations ;</i>	
— <i>Aérosols ;</i>	
— <i>Doses.</i>	
<i>Précautions préalables.</i>	
<i>Définitions des affection traitées dans le cadre l'allergie</i>	22
— <i>Mode d'action présumé des dérivés cortisoniques.</i>	
— <i>Les affections traitées et les résultats obtenus pour chacune d'elles :</i>	
— <i>Rhinite spasmodique ; périodique ;</i> <i>apériodique ;</i> <i>avec sinusite ou polypose ;</i>	
— <i>Trachéite spasmodique ;</i>	
— <i>Asthme.</i>	
— <i>Incidents au cours du traitement.</i>	
CONCLUSION	29
<i>Que faut-il penser des résultats obtenus ?</i>	
BIBLIOGRAPHIE	31

Etude du Phosphate de Delta-hydrocortisone au Laboratoire

I. — QU'EST-CE QUE LE PHOSPHATE DE Δ HYDROCORTISONE ?

Nouveau venu dans l'arsenal thérapeutique des dérivés cortisoniques, le phosphate de Δ hydrocortisone doit son originalité et son intérêt à sa solubilité.

Sous forme de poudre blanche, très fine, il se dissout instantanément et complètement dans du sérum physiologique. C'est un ester monophosphorique 21 de la Δ hydrocortisone ou prednisolone, à noyau alloprégnane. Il est chimiquement apparenté à l'hydrocortisone dite encore composé F de Kendall. Les formules développées en montrent la filiation : une fonction acide de l'acide phosphorique est liée à la fonction alcool en position 21. L'une des deux fonctions acides est salifiée par du sodium et assure la solubilité dans l'eau.



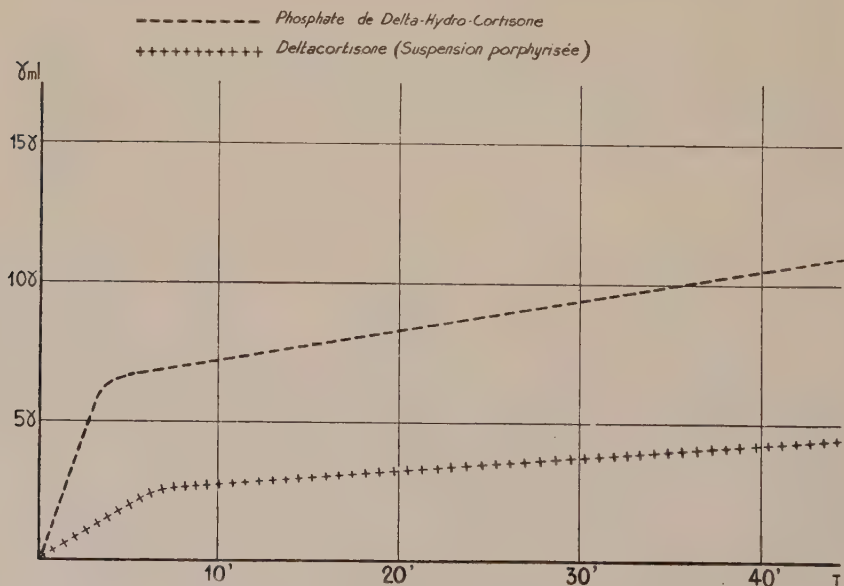
Le composé F n'est soluble que dans l'éthanol, le chloroforme et le dioxane, légèrement soluble dans le benzène et l'éther. Le phosphate 21 de deltahydrocortisone est lui 2.000 fois plus soluble dans l'eau que la Δ hydrocortisone.

Ainsi donc, l'originalité du produit tient à sa solubilité et à sa diffusion, bien mises en évidence par MADURO et CHEVANCE qui ont utilisé la technique tout à fait originale de la *double dialyse*.

On prélève la muqueuse nasale d'un lapin exempt de rhinite, le plus rapidement possible après l'avoir sacrifié par injection d'air dans la veine marginale de l'oreille. Cette muqueuse intacte, constamment humidifiée par du sérum physiologique, est fixée sur une des extrémités libres d'un tube de verre de 0,8 cm de diamètre.

Le premier dialyseur est introduit dans un second d'un diamètre de 1,2 cm, obturé par une membrane de cellophane et contenant 1 ml de sérum physiologique. Ces deux tubes sont à leur tour plongés dans un troisième dialyseur contenant 5 ml de sérum. Cette méthode permet d'éliminer, grâce à la cellophane, les impuretés protéiques provenant de la muqueuse et qui déterminent une coloration parasite faussant toute mesure en lumière ultraviolette.

Grâce à cet appareil, CHEVANCE a pu mesurer et comparer, par étude spectrophotométrique en lumière ultraviolette, les différents passages, même les plus minimes, des diverses cortisones, spécialement présentées pour le traitement local des rhinites allergiques.



Courbes de diffusion en fonction du temps

Des courbes de diffusion à travers la muqueuse, en fonction du temps, sont ainsi tracées. On a auparavant déterminé le maximum d'absorption de la cortisone dans l'ultraviolet (dans la bande de 2450 Å) et établi une courbe d'étalonnage de l'appareil sur cette bande, suivant la teneur en γ de la cortisone par millilitre de sérum. Cette courbe d'étalonnage de pente régulière telle que

pour 5 γ /ml la densité optique est de 0,205 ;

pour 10 γ /ml la densité optique est de 0,415 ;

pour 20 γ /ml la densité optique est de 0,830.

a servi de référence pour la construction des courbes des produits étudiés.

Tracée de 10 minutes en 10 minutes, la courbe de passage du phosphate de Δ hydrocortisone à travers la muqueuse nasale, en survie dans le sérum physiologique, s'avère nettement supérieure à celle des autres dérivés testés.

II. — EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE

A. — Tolérance du produit.

S'il est certain que les qualités de solubilité et de diffusion du phosphate de Δ hydrocortisone laissent entrevoir des vertus thérapeutiques accrues, encore faut-il qu'il soit parfaitement toléré par la muqueuse respiratoire.

PROETZ a depuis longtemps codifié ce que l'on doit exiger d'un produit destiné à entrer en contact avec la muqueuse nasale :

— Respect de l'activité sécrétoire ;

— Respect de l'activité ciliaire,

dont le rôle est capital dans l'entretien de la propreté, et le drainage des mucosités des voies aériennes. On sera donc d'autant plus sévère pour un produit, que l'on saura qu'il faut environ trois mois à une muqueuse pour se reconstituer à la suite d'application de caustiques chimiques, même dilués, et qu'il en est de même pour certaines préparations d'usage courant.

La tolérance du produit fut étudiée selon la méthode de Proetz, *in vivo* et *in vitro*.

a) Sur l'animal vivant :

A l'aide d'un microscope type ultropak, sur un lapin anesthésié par voie intraveineuse à l'uréthane, on enlève les os propres du nez, sans déchirer la muqueuse de la face dorsale qui est ensuite incisée. On met en contact avec la muqueuse, à l'aide d'une pipette, une ou deux gouttes du produit. Cette méthode, la plus proche de la réalité, peut cependant parfois donner une fausse idée de tolérance, car la muqueuse est protégée par une abondante couche de mucus. Mais

ceci est surtout valable pour les substances huileuses dont la miscibilité est lente.

In vitro : L'étude est faite sur la muqueuse trachéale du lapin sacrifié sans anesthésie par substances volatiles. Les plans pré-trachéaux sont rapidement disséqués, en évitant les grosses veines, la trachée clampée sous le larynx et au niveau du sternum, puis sectionnée au-delà des clamps pour éviter toute souillure.

L'observation est menée sous microscope, avec éclairage latéral non chauffant à 25°, et humidification suffisante, permettant d'observer le mouvement ciliaire plusieurs heures après la mort.

Dans les deux cas, le phosphate de Δ hydrocortisone, à la concentration thérapeutique proposée : 2,5 mg/ml et à la concentration double 5 mg/ml, n'a pas entraîné de trouble du mouvement ciliaire, même après contact prolongé : 30 minutes *in vitro*.

Et l'on sait que MADURO et CHEVANCE ont formulé ainsi leur critère de tolérance d'un produit : « est acceptable en thérapeutique nasale toute solution ou suspension dont une goutte déposée sur un fragment de muqueuse respiratoire n'entraîne pas au bout de 10 minutes un ralentissement de plus de moitié de l'activité ciliaire initiale ».

De même que ses précurseurs cortisone et hydrocortisone, le phosphate de Δ hydrocortisone n'entrave pas l'activité ciliaire et se trouve bien toléré par la cellule elle-même, comme va le montrer l'étude histologique de la tolérance du produit.

b) *Etude histologique.*

Cinq cobayes furent soumis, durant une semaine, à 3 instillations quotidiennes de la solution à 2,5 mg/ml. Puis ils furent sacrifiés après fixation *in vivo* de la muqueuse nasale par le liquide de Susa :

— Chlorure de Hg	4,5 g
— Chlorure de sodium	0,5 g
— Eau distillée	80 cm ³
— Acide trichloroacétique	2 g
— Acide acétique glacial	4 cc
— Formol 40 %	20 cm ³

Le massif des os propres du nez est prélevé puis décalcifié dans l'acide azotique à 5 %, durant trois semaines. Des coupes sérieées de 8 μ d'épaisseur sont pratiquées dans un plan frontal passant à 1 cm environ de l'ouverture narinaire. L'examen des coupes, colorées au trichrome de Masson, n'a montré aucun signe d'irritation notable :

- ni disparition de larges zones de cellules ciliées ;
- ni infiltration hémorragique et inflammatoire de la sous-muqueuse avec dilatation des capillaires ;

- ni transformation régressive des cellules superficielles en cellules de type épithélial de soutien plus ou moins indifférenciées.

L'infiltration cellulaire y apparaît, même complètement absente.

Ainsi donc, parfaitement toléré, tant du point de vue physiologique qu'histologique, il fallait, avant de passer à l'étude clinique, juger de l'efficacité du produit sur l'animal.

B. — *Etude sur l'animal.*

Douze cobayes sont sensibilisés au sérum de cheval par voie locale et générale.

Ces cobayes sont divisés en deux groupes :

Dont l'un reçoit 7 injections de 1/10 ml de sérum de cheval par voie intrapéritonéale, à quatre jours d'intervalle, et entre la 5^e et 7^e injection, deux instillations quotidiennes de sérum par voie nasale. Ce groupe fut utilisé pour l'étude de la protection assurée par le phosphate de Δ hydrocortisone contre la *crise d'allergie nasale*.

Le second groupe reçoit les 7 injections de sérum, mais au lieu des instillations nasales, une séance d'aérosol de 5 ml de sérum pendant six jours, entre la 5^e et 7^e injection. Ce groupe servira à l'étude de la protection assurée par le produit contre la *crise d'allergie nasale, bronchique et générale*.

Chaque groupe est d'ailleurs divisé en deux sous-groupes dont l'un témoin ne recevra pas de produit, ni en instillation, ni en aérosol, tandis que l'autre sera protégé soit par une instillation de phosphate de cortisone, soit par un aérosol. Après l'intervalle libre habituel de trois semaines, on déclenche la crise soit par une instillation nasale, soit par un aérosol de sérum.

Dans le premier lot destiné à l'étude de la crise d'allergie nasale déclenchée par une instillation de sérum, l'observation des animaux est assez pauvre. Ceux protégés comme témoins présentent : série d'éternuements, respiration légèrement sifflante, surtout chez les témoins. Par contre, l'étude histologique devait se révéler bien plus riche.

Les animaux sont sacrifiés 1 h. 30 à 4 heures après l'instillation. Les altérations morphologiques sont importantes :

- œdème des structures sous-muqueuses ;
- infiltration hémorragique et inflammation, surtout au voisinage des capillaires sous-muqueux,

mais ces modifications ne sont pas spécifiques et toute irritation nasale peut les provoquer.

Bien plus intéressante est l'étude de l'*éosinophilie tissulaire* à laquelle tous les allergologistes accordent une grosse importance. Pour

ce faire, quatre séries de coupes, passant de 1 à 3 cm. de l'orifice narinaire sont pratiquées. Elles sont colorées à l'hémalun-chromotrope 2 R, qui ne met en évidence que les éosinophiles vrais à fines granulations protoplasmiques rouge vif se détachant sur le fond gris bleu de la coupe.

L'examen de 120 champs au microscope à immersion montre :

Chez les animaux protégés :

Une moyenne de 1/2 éosinophile par champ.

Chez les animaux non protégés, par contre :

4 éosinophiles par champ, soit 8 fois plus que les animaux protégés.

Chez les animaux du deuxième lot destiné à l'étude de la crise d'allergie bronchique et générale déclenchée par un aérosol de sérum, l'examen clinique permet immédiatement de reconnaître les animaux non protégés. Ceux-ci présentent outre une diarrhée profuse, un syndrome de dyspnée aiguë, avec respiration sifflante typiquement asthmatiforme.

Par contre, les animaux protégés par un aérosol de phosphate de Δ hydrocortisone, 1/4 d'heure avant l'aérosol déclenchant, apparaissent fort peu gênés, mangent et s'agitent normalement.

L'examen histologique de la trachée, des bronches et du tissu pulmonaire montre :

(a) *Chez les animaux non protégés :*

Une congestion considérable de toutes les artérioles sous-muqueuses et un exsudat considérable au niveau des bronches, mais beaucoup plus discret au niveau des alvéoles pulmonaires. Les structures ciliées paraissent à peu près partout totalement respectées dans la lumière des bronches et bronchioles examinées.

Il existe de véritables amas de polynucléaires éosinophiles au niveau des capillaires péribronchiques, une moindre teneur, par champ examiné, au niveau des alvéoles pulmonaires (1 par champ) et des exsudats endobronchiques (2 par champ).

(b) *Les animaux protégés, par contre, ne présentent que quelques rares éosinophiles dans la lumière des capillaires péribronchiques, et à peu près aucun en d'autres régions des coupes.*

DEUXIEME PARTIE

Etude clinique

Les qualités de tolérance et d'efficacité expérimentales du phosphate de Δ hydrocortisone ont été prouvées ; il faut maintenant faire la preuve de sa valeur clinique.

MÉTHODES UTILISÉES

Nous avons administré le produit

- Soit sous forme de *pulvérisations* : 5 à 10 pulvérisations par jour, dans chaque narine, d'une solution à 25 mg pour 10 ml ;
- Soit sous forme d'*instillations* à la même fréquence et ce dans les cas d'allergie nasale ;
- Pour les allergies trachéales et bronchiques, nous avons utilisé des séries de six à huit séances d'*aérosols* d'un demi-flacon de 25 mg, soit 12 mg 5 par aérosol.

Il nous faut insister ici sur la nécessité d'utiliser des colonnes d'appareil donnant de très fines micelles qui puissent parvenir jusqu'aux plus fines bronchioles.

Quant aux injections sous-muqueuses, elles n'avaient pas de raison d'être, étant donné la qualité principale du produit, sa solubilité et sa diffusibilité. Enfin, nous l'avons parfois utilisé associé aux antibiotiques selon la *méthode de Proetz* dans les sinusites allergiques : 1/2 flacon de 25 mg par séance.

Nous avons dans chaque cas observé quelques *précautions préalables* : absence de vasoconstricteur au moins une semaine avant, désinfection nasale ou pulmonaire au moindre doute, voire association systématique d'antibiotiques chez les vieux asthmatiques.

Quels ont été nos malades ?

Ceux que l'on peut taxer d'*allergie* des voies aériennes, c'est-à-dire tous ceux qui, mis en contact avec un antigène (qui sur un sujet normal n'aurait aucune prise) développe le conflit antigène-

anticorps, le plus souvent insidieusement et lentement, parfois brutalement, avec libération d'anticorps, soit libres dans la circulation, soit fixes, sur un organe ou un tissu (muqueuse nasale, trachéale ou bronchique pour nous) dit tissu ou organe choc.

On admet avec DALE et LAIDLAW, FIESSINGER et LOEPER, FRUGONI et SEFARINI, la libération d'histamine au cours du conflit antigène-anticorps, et que les *manifestations des crises d'allergie* en sont la traduction :

a) *Spasmes des muscles lisses ;*

b) *Augmentation de la perméabilité capillaire* et c'est là le point d'action des dérivés cortisoniques qui empêchent la transudation du sérum à travers les cellules de l'endothélium et la formation de la bulle d'œdème, deuxième stade de la crise d'allergie de la muqueuse des voies aériennes, comme l'ont montré les travaux de CHEVANCE.

c) *Hypersécrétion glandulaire.*

Les corticoïdes agissent sur la barrière hémotissulaire semble-t-il, en particulier sur la membrane capillaire et surtout péricapillaire, lieu d'élection de l'œdème. RAWLINS insiste sur l'action de la hyaluronidase qui liquéfie cette substance, et sur l'action antihyaluronidase des gluco-corticoïdes.

HALPERN a montré d'autre part que la cortisone empêche la recharge des tissus en histamine.

LES AFFECTIONS TRAITEES

Les malades traités peuvent se partager en plusieurs groupes :

Un premier groupe :

Atteint de *coryza spasmodique périodique*, traité de mai à août 1958 et 1959.

Tous viennent consulter pour des crises d'éternuements très fréquentes, en salves, incoercibles, laissant le malade couvert de sueurs, mal à l'aise, parfois épuisé, pouvant se répéter quinze à vingt fois dans une journée. Les yeux du malade sont rouges, congestionnés, larmoyants. Ces crises s'accompagnent d'une hydorrhée nasale abondante nécessitant plusieurs mouchoirs. L'obstruction nasale est constante, pénible, les yeux et le nez sont le siège de picotements.

Les aéroallergènes sont les pollens de la région parisienne. TABART et BIMON ont montré que 89 % des malades étaient sensibles aux graminées, 55 % à certains arbres : aulne en fin février, peuplier en mars, chêne et bouleau en avril, platane en mai. 65 % étaient sensibles aux herbacées et divers arbustes. L'examen rhinoscopique montre une muqueuse nasale pâle ou lilas, œdématiée.

Huit malades ont été traités. Tous, 24 à 36 heures après les premières pulvérisations, sont soulagés, respirent mieux. Les éternuements diminuent en fréquence pour disparaître presque totalement en 4 à 5 jours, avec quelques nouvelles crises tout de même en cas de mise en contact massive et prolongée avec l'allergène. L'arrêt du traitement, alors que le malade est encore exposé à l'aéroallergène, entraîne une rechute, d'autant plus rapidement maîtrisée que la reprise du traitement est précoce. Nous n'avons pas constaté d'accoutumance et il n'a pas été nécessaire d'augmenter les doses.

OBSERVATION TYPE : M. A..., 28 ans.

Antécédents familiaux : tante et frère asthmatiques.

Antécédent personnel : une crise d'eczéma, trois mois avant le déclenchement de la rhinite spasmodique.

Mai 1959 : déclenchement d'un rhume des foins typique, avec salves d'éternuements qui, par leur nombre et leur intensité, épuisent le malade.

La rhinoscopie montre une muqueuse œdématisée, rosée, sécrétante.

On prescrit au malade 1 goutte dans chaque narine toutes les heures. En 24 heures, les crises d'éternuements tombent à 3 ou 4 au lieu d'une quinzaine, la respiration nasale est possible. L'amélioration est continue, au quatrième jour l'œdème de la muqueuse a disparu. Le malade se considère comme guéri, arrête le traitement, rechute 3 ou 4 jours après, ce qui nécessite la reprise du traitement. Le malade est entretenu avec 3 puis 2 instillations nasales par jour. En définitive, 100 mg de phosphate de Δ hydrocortisone sont nécessaires pour conduire le malade sans encombre de mai à juillet.

Le deuxième groupe de malades comprend les *coryzas spasmodiques apériodiques*.

L'élément spasmodique est toujours au premier plan, éternuements en salve avec, plus ou moins groupés, larmolement, hypersécrétion nasale, obstruction et picotement oculaire ou nasal. On ne retrouve plus là, la notion de périodicité (bien que le malade puisse être aussi sensible aux aéroallergènes) et l'allergène est le plus souvent la poussière d'appartement, éléments d'origine végétale ou animale, plumes, poils, crins, parfois d'origine professionnelle, farine, feutre. L'examen rhinoscopique montre un œdème modéré, surtout une muqueuse rouge vif, amincie, vernissée par l'hypersécrétion.

Onze malades de ce second groupe, suivis régulièrement, et déjà soulagés auparavant depuis plusieurs années par l'emploi, en pulvérisation, de suspension de cortisone à usage nasal à la dose de 50 mg, ou 25 mg de Δ cortisone pour 10 ml.

Le soulagement apporté à ces malades apparaît, aussi, rapide-

ment en 24 à 48 heures, avec sédation des crises et retour à la normale en moins d'une semaine.

En ce qui concerne ce second groupe, dont le coryza apériodique a été traité soit par des suspensions de Δ cortisone, soit par des solutions de phosphate 21 de Δ hydrocortisone, les résultats obtenus ont été comparables.

Le troisième groupe de patients comprend des sujets allergiques qui tous avaient été des échecs ou des demi-échecs du traitement par pulvérisation de la suspension de Δ cortisone : 8 cas traités et un neuvième compliqué de sinusite avaient résisté même à la Δ cortisone par voie générale.

Les huit malades, traités précédemment par la suspension de Δ cortisone sans succès, avaient tous subi antérieurement des traitements locaux, cautérisations répétées, résection de cornets, éradications de polype, etc., qui avaient profondément modifié la structure de leur muqueuse nasale, devenue un véritable tissu cicatriciel dans sa plus grande surface. On sait de plus que les études de FUNK KOOTES et CAMERON sur l'histologie de la muqueuse soumise à une allergie chimique ont montré une augmentation du tissu fibreux.

Les résultats ont été très encourageants car tous les malades ont été guéris ou fortement améliorés.

Un des cas difficiles : M. G..., 38 ans, muqueuse atropho-hypertrophique, rouge vif, sécrétante, avec obstruction nasale permanente. Avait subi une vingtaine de cautérisations alternant avec des badiageonnages à acide chromique et ce, sans résultat durable ; les pulvérisations de Δ cortisone furent un échec. Le malade a pulvérisé en six mois 3 flacons de 25 mg de phosphate de Δ hydrocortisone. La perméabilité nasale est meilleure sans être parfaite, les crises d'éternuement ont disparu, sa muqueuse tend à redevenir normale.

DEUXIEME OBSERVATION : M^{lle} V..., 12 ans.

Rhinite spasmodique apériodique ayant débuté depuis six mois, éternuements fréquents, hydropnée nasale importante, volontiers le matin au lever. Accompagnée de douleurs spontanées et provoquées surtout au niveau du sinus maxillaire droit. A la radio, flou du sinus. A l'examen, muqueuse nasale rosée, pâle, œdématisée, se rétractant bien à l'adrénaline, au 1/1000^e. A aucun moment il n'y a de pus au méat moyen. L'état général n'est pas bon, l'enfant fatigué par cette douleur sinusienne continue.

Les autres causes générales éliminées, un traitement est entrepris par PROEST tous les 2 jours avec 5 ml du produit étudié, et couverture d'antibiotique à large spectre. Dès la seconde séance, les maux de tête disparaissent, l'état général reprend, les éternuements s'estompent, quatre séances ont suffi à guérir l'enfant qui avait été traitée

précédemment en ville par de la Δ cortisone par voie générale sans beaucoup de succès.

Ainsi ce troisième groupe de malades, « laissés pour compte » de la Δ cortisone par voie locale, ou même générale, a largement bénéficié de la thérapeutique par le phosphate de Δ hydrocortisone grâce à sa diffusion à travers des muqueuses même altérées.

Les autres malades, traités par aérosolthérapie : 5 cm³ de solution, soit 12,5 mg, par séance quotidienne ou tri-hebdomadaire, se divisent en deux groupes. Un *premier groupe* : de 15 cas de *trachéite spasmodique*. L'histoire clinique est assez stéréotypée : le malade adulte ou enfant, en apparence bien portant, présente brusquement des accès de toux, sans dyspnée, mais tenace, avec sensation très agaçante de chatouillement laryngé ou trachéal de courte durée ou persistante. Ce chatouillement déclenche immédiatement un accès de toux sèche, quinteuse, extrêmement pénible. L'accès est de durée variable, se répète plus ou moins souvent, à n'importe quel moment. Entre les accès, l'examen laryngé ne montre rien d'anormal, tout de suite après, on note une petite congestion des bandes ventriculaires et du vestibule laryngé.

Sur les 16 cas traités : 12 adultes et 4 enfants, nous avons eu 13 guérisons et 2 échecs.

Nous prendrons pour illustrer ce chapitre une observation à la fois typique et difficile : M. K..., 57 ans, présente des éternuements en salve le matin au lever, depuis plusieurs années. Quand nous le voyons, le malade tousse depuis un mois. Il a attribué cette toux à un rhume, et subit une série d'aérosol de pénicilline, en ville, sans aucun résultat : la toux sèche, quinteuse, pénible, en quinte de 1 à 2 minutes, une dizaine d'accès par jour, persiste malgré l'antibiothérapie.

L'examen rhinoscopique montre une muqueuse nasale rouge avec déviation de cloison. Le vestibule laryngé est légèrement rouge et oedématisée, les cordes vocales d'apparence normale.

Ce malade est mis au phosphate de Δ hydrocortisone en aérosol, 5 jours de suite. Le soulagement est rapide, il n'y a plus que 3 à 4 quintes par jour, de faible intensité. Pendant un mois le malade poursuit ses aérosols, à raison de une à deux séances hebdomadaires, 12 séances ont tout de même été nécessaires.

Les accès de toux ne sont plus que sporadiques, volontiers provoqués par les changements de température.

Le deuxième groupe se compose d'asthmatiques.

Trois enfants et trois adultes ont été traités toujours par aérosolthérapie, aux mêmes doses, 5 ml par séance pour les adultes et 2 à 4 ml pour les enfants de la solution à 2,5 mg/ml.

Tous les enfants traités ont moins de 5 ans, et font une crise

d'asthme sévère avec polypnée expiratoire, agitation, parfois température, gros râles dans les champs pulmonaires. La dyspnée s'améliore très vite dès la première séance, les crises sont terminées en 48 heures avec restitution ad integrum.

Pour les adultes, tous au-dessus de la cinquantaine, bien que les résultats aient été très intéressants, ils ont été moins brillants, plus lents à s'établir. Toujours plus ou moins intriquée, l'allergie avait fait le lit de l'infection, avec établissement possible d'un cercle vicieux, les corps microbiens devenant à leur tour des antigènes (BOURDIAL).

Nous avons toujours associé un antibiotique à large spectre type : tétracycline, 1 gramme environ par jour, pendant les 6 jours du traitement d'attaque. Nous avons cru possible de nous passer de cette protection dans un cas, le soulagement immédiat a été certain, mais la rechute rapide.

Le terrain allergique a été mis en évidence par la recherche des antécédents, parents ou collatéraux asthmatiques, ou présentant des symptômes de la série allergique : eczéma de sensibilisation, trachéite ou rhinite spasmodique, voire même alternance ou coexistence chez le même sujet. L'éosinophilie sanguine est infidèle. Les tests cutanés montrent des sujets sensibles à la poussière d'appartement.

Nous prendrons pour type l'observation de M. G..., 53 ans, qui présente :

— Une rhinite spasmodique apériodique, éternuements au froid, au soleil, à la poussière, exacerbation au mois de mai avec pollinose ;

— Des maux de tête violents, avec hydropnée, sans larmoiement ni photophobie, mais de nombreux polypes bilatéraux ;

— Des crises d'asthme à prédominance nocturne, mais persistance dans la journée d'un fond de dyspnée expiratoire avec gros râles des deux champs pulmonaires. L'expectoration est difficile, striée de filament grisâtres. L'examen bactériologique ne révèle que des germes banaux, pneumocoque, staphylocoque, etc., pas de bacille de Koch.

Dès la première séance, les crises nocturnes disparaissent, les maux de tête s'estompent, les éternuements diminuent en nombre et intensité.

A la fin de la série des six aérosols, le malade est presque totalement soulagé, les céphalées ont cessé, les éternuements ont presque totalement disparu, mais pas tout à fait, ce qui était dû peut-être à la présence des polypes que nous n'avons enlevés que dans un second temps, le malade était trop fatigué quand nous l'avions vu. Après les six séances, les polypes étaient d'ailleurs restés identiques.

La muqueuse était par contre moins congestive, moins œdématisée.

A l'auscultation, encore quelques petits râles, mais le malade ne ressentait aucune gêne.

Nous avons continué un aérosol par semaine pendant 1 mois. La « guérison » semble s'être maintenue jusqu'à l'heure actuelle, soit 3 mois.

Tous les traitements ont été parfaitement tolérés. Cependant, sur les 64 cas que nous avons traités, il nous faut signaler (au cours d'un aérosol) un œdème de Quincke, fugace d'ailleurs, et qui a bien rétrocedé sous l'influence des antihistaminiques. On peut rapprocher cet incident d'effets secondaires dus à la technique d'application, et déjà signalés par SEMONOV et WILLIAMS chez des malades atteints de rhinite chronique avec hypertrophie des muqueuses nasales. Ces effets secondaires se manifestent par une congestion des conjonctives oculaires avec larmoiement et écoulement nasal séreux.

BOZZI, HALPERN et BENACERAFF pensent que l'histamine libérée des « shock organs » où les anticorps sont fixés est responsable d'une nouvelle fixation d'anticorps sur ces mêmes organes. Le nouvel apport local d'anticorps est susceptible de créer un terrain favorable à une crise allergique.

CONCLUSION

Au terme de cette expérimentation biologique et clinique, que nous faut-il penser de la tolérance, des qualités de diffusion du produit, et des résultats obtenus ?

Parfaitement toléré par la muqueuse respiratoire, le phosphate 21 de Δ hydrocortisone respecte l'activité ciliaire, n'apporte aucun trouble à la structure histologique des muqueuses.

Grâce à sa parfaite solubilité, il jouit de qualités de diffusion que ne peuvent avoir par définition même les suspensions d'acétate de cortisone, d'hydrocortisone ou de Δ cortisone. C'est ainsi que nous avons pu traiter avec succès, par aérosolthérapie, trachéite spasmodique et asthme.

C'est grâce à cette diffusion que nous avons pu voir des malades (échecs du traitement par les suspensions) à muqueuse profondément modifiée dans leur structure, bénéficier d'instillations de phosphate de Δ hydrocortisone. Certes, parallèlement, nous avons constaté chez des sujets dont l'allergie était récente, à muqueuse non perturbée, des succès identiques par les suspensions d'acétate de Δ cortisone.

Dans l'ensemble, les résultats ont été très encourageants puisque nous n'avons eu que 4 échecs sur les 64 cas traités. Mais peut-on réellement parler de guérison, au sens propre du mot, et d'ailleurs ce mot peut-il être utilisé en allergie dans l'état actuel de nos connaissances ? Nous ne le pensons pas, parlons plutôt de protection. Protection à plus ou moins longue échéance : rhinite spasmodique périodique, ravivée par une nouvelle mise en contact avec l'aéro-allergène, après arrêt du traitement, ou trachéite spasmodique dont nous n'avons pas vu de rechute depuis déjà dix-huit mois. Aussi faudra-t-il tout de même ne pas rejeter les thérapeutiques classiques et s'aider des moyens habituels : antihistaminiques, désensibilisation, générale ou particulière, après tests cutanés ; mais il s'agit souvent hélas de polysensibilisation, de méthodes thérapeutiques très longues, pas toujours faciles à faire admettre au malade, nécessitant de grands centres, et en définitive de résultats souvent décevants.

Ce mode de thérapeutique locale nous permet, par son efficacité, d'utiliser de petites doses de corticoïdes et de faire bénéficier ainsi de cette arme puissante des sujets qui, jusqu'alors, constituaient des contre-indications à leur emploi : néphritiques, ulcéreux, cardiaques,

auxquels au plus fort de leurs crises d'asthme, par exemple, on n'osait administrer la drogue. On le fera toujours bien sûr avec prudence et sous contrôle strict pour juguler une phase aiguë chez ces malades fragiles retournant, dès que cela est possible, aux moyens classiques, en sachant que, malheureusement, les dérivés cortisoniques peuvent leur enlever de leur efficacité ultérieure (JACQUELIN).

Ainsi donc, compte tenu des restrictions que la seule prudence impose, si le phosphate de Δ hydrocortisone ne nous a pas toujours permis de « guérir » (si tant est que ce mot ait un sens dans le cadre de l'allergie) du moins nous a-t-il toujours permis de soulager là où de nombreuses thérapeutiques avaient totalement échoué et sur un terrain où, reconnaissons-le, nous n'étions guère armés jusqu'à l'apparition des gluco-corticoïdes.

VU :

Le Doyen : L. BINET.

VU :

Le Président : M. AUBRY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- SCHWARTZ David. — Asthme et corticothérapie. Bilan et limites. *Thèse* 1957.
- AUBIN, TERRACOL, GUERRIER. — ACTH en O.R.L., 56^e congrès. *Rapport* 2. 1958.
- HERBAY Jean. — Cortisone et allergie nasale. *Thèse* 1953.
- MOHAMED Atliachari. — Rhinite allergique, traitement par l'hydrocortisone. *Thèse* 1954.
- CHEVANCE et HERBAY. — Contribution au traitement de l'allergie nasale par la cortisone. *La Clinique* 47-450, avril 1952.
- CHEVANCE et HERBAY. — Cortisone et allergie nasale. *Annales O.R.L.*, 69-527, Paris 1952.
- SALA and MEGIGHIAN. — Local uses of hydrocortisone acetate in various diseases in field of otorhinolaryngology.
- HALPERN. — Thérapeutique de la pollinose. *Semaine des Hôpitaux*, 20 juin 1957.
- PASTEUR-VALLÉRY-RADOT. — Les maladies allergiques.
- BOURDIAL. — Allergie nasosinusienne. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.
- KLOTZ. — Pollinose. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.
- MADURO et CHEVANCE. — Etude biologique et clinique d'un dérivé soluble de la cortisone. *Annales d'O.R.L.*, tome 75, n° 10-11, octobre-novembre 1958.
-

